

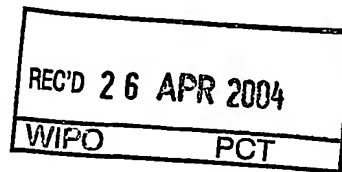
PCT/EP04/3988



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 10,00
Gebührenfrei
gem. § 14, TP 1. Abs. 3
Geb. Ges. 1957 idgF.



Aktenzeichen **A 585/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma BIOCHEMIE GmbH
in A-6250 Kundl/Tirol
(Tirol),**

am **16. April 2003** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

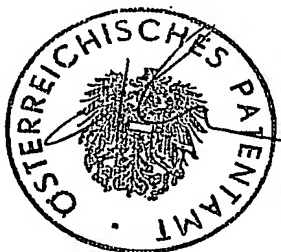
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 11. März 2004

Der Präsident:

i. A.



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

HRNCIR
Fachoberinspektor



A 585/2003

URTEXT

(51) IPC:

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)

Patentinhaber:

BIOCHEMIE GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl / Tirol

(54)

Titel der Anmeldung:

Organische Verbindungen

(61)

Zusatz zu Patent Nr.

(66)

Umwandlung von **GM**

/

(62)

gesonderte Anmeldung aus (Teilung): **A**

/

(30)

Priorität(en):

(72)

Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

16.4.2003, A

/

(60)

Abhängigkeit:

(42)

Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45)

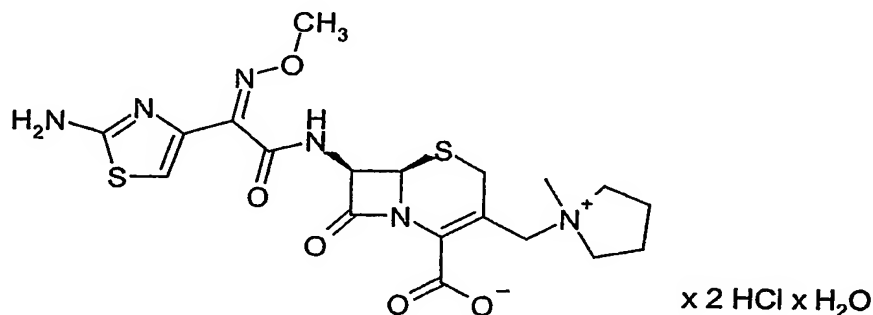
Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Organische Verbindungen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino]acetyl]amino]-2-carboxy-8oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat (Cefepime Dihydrochlorid Monohydrat). Cefepime ist ein wertvolles injektibles Cephalosporin der 4. Generation mit antibakteriellen Eigenschaften , siehe z.B. The Merck Index Thirteenth Edition, Item 1935.

10



- 15 Die Herstellung von Cefepime ist nicht einfach. Es ist beispielsweise bekannt, daß die 7-Acylseitenkette als schwer zugängliches 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-essigsäure-chlorid.Hydrochlorid zur Herstellung von Cefepime eingesetzt werden muß, um einen bezüglich der Nebenprodukte Anti-Isomerem und Δ -2-Isomerem reinen Wirkstoff zu erhalten.

- 20 Es wurde nun ein neues Verfahren gefunden, welche die oben genannten Probleme löst.

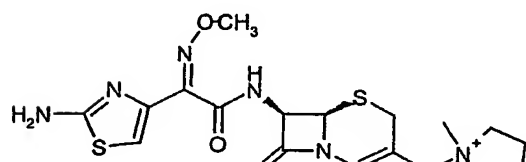
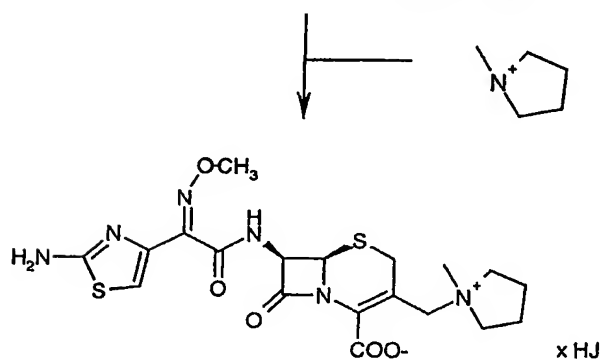
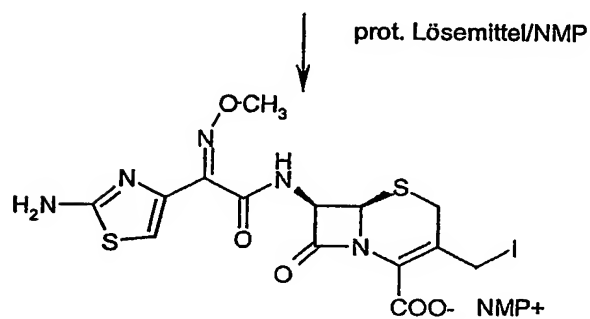
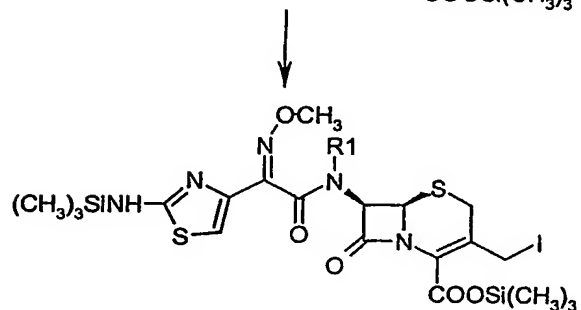
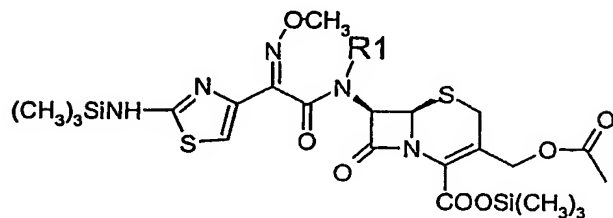
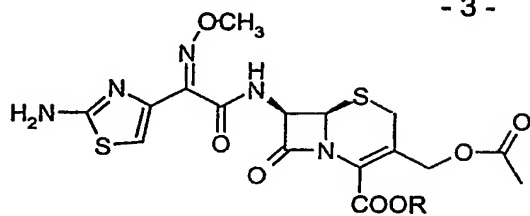


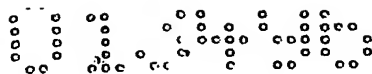
In USP 4 266 049 wird ein 7-Acyl-3-acetoxymethyl-cephalosporinat mit Hilfe eines Jodtrialkylsilans in die entsprechende persilylierte 3-Jodmethylverbindung überführt und diese dann in 3'Position nucleophil substituiert. Diese Technologie ist auf die Herstellung von Cefepime - ausgehend von Cefotaxim nur unökonomisch anwendbar, da N-Methylpyrrolidin als starke Base die Bildung der Nebenprodukte Δ -2 und 7-epi massiv induzieren kann (Walker et al, J.Org Chem. 1988, S.983-991)

Das Arbeiten mit N-Methyl-pyrrolidin - Trialkylsilanaddukten Jodtrimethylsilan und N-Methylpyrrolidin wie in obiger Literaturstelle beschrieben, führte nach unseren Erfahrungen mit Cefotaxim als Ausgangsmaterial zu keinen befriedigenden Ergebnissen.

Überraschenderweise gelingt die Synthese aus Cefotaxim nach folgendem Formelschema:

- 3 -





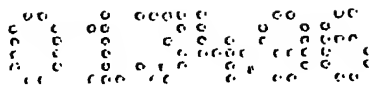
- 4 -

Für eine glatte Überführung von Cefotaxim der Formel II in der R Wasserstoff oder Natrium bedeutet, in ein reaktives, silyliertes Derivat der Formel III, wobei R1 Wasserstoff oder eine Trialkylsilylgruppe bedeutet, ist die Wahl des Silylierungsmittel entscheidend. Als Silylierungsmittel eignen sich Jodtrimethylsilan in Gegenwart einer nichtnucleophilen Base, N,O-Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid (BSTFA) (beispielsweise USP 4 336 253); N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) (beispielsweise EP 74 268); 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) oder eine Kombination aller genannten Silylierungsmittel. Mit Jodtrimethylsilan wird dann in bekannter Weise die Verbindung der Formel IV erzeugt.

Nach oben skizzierten Syntheseweg wird nun die silylierte Verbindung der Formel IV gleichzeitig mit einem protischen Lösungsmittel und N-Methylpyrrolidin behandelt, wobei im ersten Schritt die Verbindung der Formel V erzeugt wird und diese dann rasch mit N-Methylpyrrolidin reagiert. Die Reaktion stellt demnach eine Entsilylierungsreaktion gefolgt von Salzbildung an der Carbonsäure und nukleophiler Substitution dar. Dieses Prinzip minimiert gleichzeitig die Instabilität der hochreaktiven Jodmethylgruppierung durch *in situ* Reaktion mit N-Methylpyrrolidin und durch die (Entsilylierung) Salzbildung an der Carbonsäure wird die Δ^2 Bildung drastisch reduziert.

Als protische Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, beispielsweise C_1 - C_4 Alkohole, bevorzugte Alkohole sind Ethanol und Isopropanol. Die Menge an protischem Lösungsmittel ist nicht kritisch, jedoch muß gewährleistet sein daß die Reaktion in homogener Lösung oder Suspension ablaufen kann und durch Unlöslichkeit die Verbindung der Formel V in Salzform oder freier Säure der möglichen Weiterreaktion entzogen wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der Formel IV mit einem Gemisch aus N-Methylpyrrolidin und Alkohol, vorzugsweise Isopropanol versetzt. Dabei findet nicht nur oben beschriebene Reaktionsfolge statt, sondern es fällt die Titelverbindung als Additionssalz mit Jodwasserstoffsäure an. Diese kann direkt aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Das Produkt läßt sich einfach durch Behandeln in wässriger oder wässrig organischer Lösung beispielsweise im Gemisch Dichlormethan /Wasser mit einem handelsüblichen Anionentauscher, beispielsweise mit Amberlite LA-2 von Jodid befreien und der Wirkstoff kann anschließend durch Zugabe von Salzsäure nach bekannten Methoden,



beispielsweise aus wässrig/acetonischer Lösung als Dihydrochlorid Hydrat kristallisiert werden.

Als Alternative kann das isolierte Hydrojodid nach bekannten Methoden , beispielsweise durch Behandlung mit einem Trialkylamin in einem organischen Lösungsmittel wie

- 5 beispielsweise Dichlormethan in das freie Zwitterion überführt werden, welches anschließend nach Isolierung nach an sich bekannten Methoden in die Titelverbindung Cefepime Dihydrochlorid Hydrat überführt werden kann

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

10

Beispiel 1

Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium

15 Hydrojodid

100,0 g Cefotaxim werden in 1,2 l Methylenchlorid suspendiert und auf Rückflusstemperatur erwärmt. Unter Rückflussskochen werden 2,5 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) und 0.2 ml

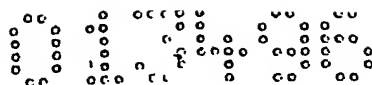
- 20 Trimethyljodsilan zugeben. Dann werden unter Rühren 102 ml HMDS zugetropft und anschließend wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, wobei der entstehende Ammoniak durch Einleiten von Stickstoff in die Reaktionssuspension entfernt wird. Dann wird die erhaltene klare Lösung auf 10°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 70 ml

- 25 Trimethyljodsilan zugetropft. Nach 60 Minuten Nachrühren werden 10 ml Trimethyljodsilan zugetropft und nach weiteren 30 Minuten werden weitere 15 ml Trimethyljodsilan zugegeben.

Nach 165 Minuten Nachrühren bei 10°C wird die Reaktionlösung innerhalb von 2 Minuten in eine 18°C temperierte Lösung von 350 ml N-Methylpyrrolidin in 9 l Isopropanol eingerührt.

Die entstehende Suspension wird 1 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird über eine Glassinternutsche filtriert und der Filterkuchen mit 500 ml Isopropanol gewaschen. Nach

- 30 Trocknung im Vakuum bei Raumtemperatur werden 97,7 g Titelverbindung in Form eines gelb gefärbten Pulvers erhalten.



- 6 -

Beispiel 2

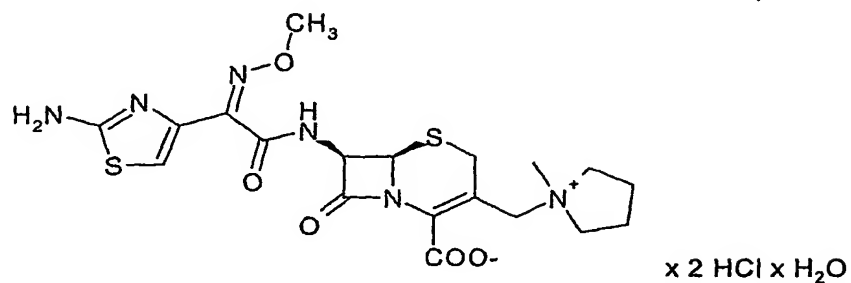
Herstellung von 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Dihydrochlorid Hydrat

4.00 g 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl)methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methyl-pyrrolidinium Hydrojodid werden in einem Gemisch aus 10 ml H₂O und 30 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur gelöst. Der pH des Gemisches wird durch Zutropfen von Ionenaustauscher LA-2 auf 7.3 gestellt. Nach 15 Minuten Rühren werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH 2.50 gestellt und 15 Minuten gerührt. Dann wird der gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt. Das klare Filtrat wird mit konz. Salzsäure auf pH 1.0 angesäuert und mit 1.6 g Aktivkohle versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird die Aktivkohle durch Filtration abgetrennt und der Kohlekuchen mit 5 ml H₂O gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt, mit konz. Salzsäure auf 0.5 angesäuert und mit 50 ml Aceton verdünnt. Dann werden Impfkristalle zugesetzt und die entstehende Kristallsuspension wird ca. 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden noch 50 ml Aceton innerhalb 30 Minuten zugegeben. Nach beendeter Acetonzugabe wird die Kristallsuspension auf 0°C gekühlt. Nach 1 Stunde Rühren im Eisbad wird die Suspension filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum bei Raumtemperatur werden 0.85g Titelverbindung in Form eines weissen, kristallinen Pulvers erhalten. Ausbeute: 36.8 %

HPLC-Reinheit: > 99 Fl %

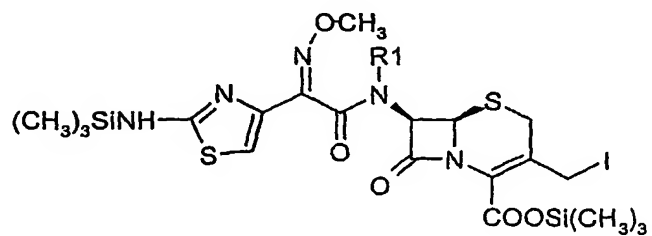
Ansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I



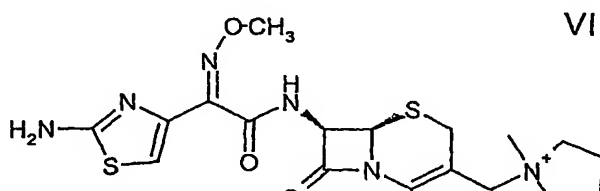
5

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IV



10

in einem protischen Lösemittel entsilyliert und gleichzeitig mit N-Methylpyrrolidin
 zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt und diese dann in die Verbindung der
 Formel I überführt.

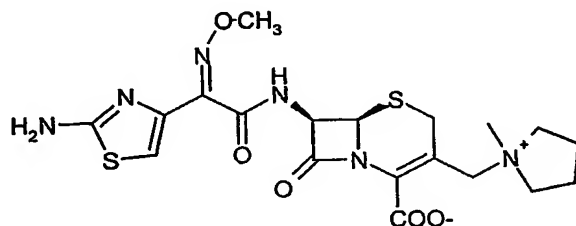


2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das protische Lösungsmittel ein C₁-C₄ Alkohol darstellt.

5

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung der Verbindung der Formel IV mit einem basischen Ionentauscher erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung der Verbindung der Formel VI in die Verbindung der Formel I über das freie Betain der Formel VII in isolierter Form erfolgt.



VII

Biochemie GmbH

Hans Reiter

PCT/EP2004/003988

